

ZAKŁAD DIAGNOSTYKI HEMATOLOGICZNEJ
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU
ul. WASZYNGTONA 15A
15-269 BIAŁYSTOK



tel. 085-746 8589/ fax 085-746 8588

Kierownik: prof. dr hab. Milena Dąbrowska

e-mail: mdabrows@umb.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Tadeusza Góralczyka pt.:
"Evaluation of the anticoagulant effect of rivaroxaban and its influence on coagulation tests in patients treated for venous thromboembolism"

Recenzja zlecona uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum z dnia 22. 06. 2017 r.

W dobie powszechnego występowania czynników ryzyka, żylna choroba zakrzepowozatorowa (ŻChZZ) wraz z chorobami serca i nowotworami jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. W Polsce, zakrzepicy żył głębokich doznaje rocznie ok. 57 tys. osób, z których 1-2% umiera wskutek powikłań zatorowością płucną. Zapobieganie i leczenie chorób zakrzepowych stało się więc codzienną praktyką lekarzy wielu specjalności. Odkąd na rynku leków przeciwkrzepliwych pojawiły się doustne antykoagulanty celowane, znane pod wspólnym akronimem NOAC/DOAC, trwają dyskusje nad zaletami i ograniczeniami w ich upowszechnieniu. W odróżnieniu od tradycyjnych heparyn i antagonistów witaminy K, bezpośrednie inhibitory czynnika IIa i Xa nie wymagają podania parenteralnego, nie zależą od poziomu antytrombiny i diety, prędzej osiągają maksymalne stężenie w osoczu, a ich krótkie okresy półtrwania skutkują szybszym usuwaniem z ustroju. Tym nie mniej, zasadniczym atutem stosowania DOAC jest brak wymogu rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi. Uwzględniając jednak fakt, że wszystkie znane do dziś leki przeciwkrzepliwe zwiększają ryzyko krwawień, które bywa dodatkowo potęgowane możliwością przedawkowania, pomiar osoczkowego stężenia DOAC może okazać się konieczny. Problem ten dotyczy głównie chorych z niewydolnością nerek, osób starszych, czy pacjentów operowanych w trybie pilnym przy dużym ryzyku krwawienia. Wiadomo, że rutynowe testy hemostazy są za bardzo, lub za mało czułe, by mogły precyzyjnie monitorować dawki DOAC. Brak powszechnie dostępnej, wystandaryzowanej metody oceny efektu antykoagulacyjnego tej grupy leków stanowi obecnie poważne ograniczenie w

stosowaniu DOAC, zwłaszcza, że prace nad wynalezieniem/zastosowaniem antidotów ciągle trwają. Wobec nowatorstwa terapii oraz skali problemu klinicznego, poprawa bezpieczeństwa i skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego stanowi szczególnie istotny problem badawczy.

Tematyka rozprawy doktorskiej mgr Tadeusza Góralczyka, dotycząca oceny zmienności efektu antykoagulacyjnego rywaroksabanu - jednego z bezpośrednich inhibitorów FXa oraz wpływu tego leku na testy krzepnięcia, znakomicie wpisuje się w nurt powyższych zagadnień. Podjęty problem badawczy należy więc uznać za bardzo aktualny i ważny, zarówno z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia. Wybór takiego tematu pracy doktorskiej jest tym bardziej zasadny, iż Promotor rozprawy - prof. dr hab. Anetta Undas jest nie tylko światowej klasy ekspertem w dziedzinie badań nad krzepnięciem krwi i doświadczonym praktykiem, ale także pionierem polskich badań związanych z kliniczną i laboratoryjną oceną działania DOAC.

Rozprawę doktorską przedstawiono w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, opatrzonego „Streszczeniem”, „Wstępem”, „Celem pracy” i „Podsumowaniem”. Cytowane dane literaturowe pochodzą ze zbioru 36 publikacji, zamieszczonych w znaczących czasopismach naukowych. Fakt, że artykuły te w znakomitej większości (75%) opublikowane zostały w latach 2013-2016 świadczy o żywotności, a także naukowej i klinicznej wadze problemu.

Pracę rozpoczyna 5 stronicowy „Wstęp”, w którym Autor rzetelnie i ze znajomością tematu opisuje zastosowanie rywaroksabanu w prewencji i leczeniu zdarzeń zakrzepowozatorowych oraz charakteryzuje mechanizm działania, farmakokinetykę i farmakodynamikę tego leku. Akcentuje przy tym duże wahania dobowych wartości osoczowych stężeń rywaroksabanu oraz dużą zmienność międzyosobniczą. Ważnym aspektem tej części pracy jest wykazanie skłonności rywaroksabanu do wydłużania PT, APTT i DRVVT w stopniu zależnym od czułości analitycznej układu pomiarowego, a także zaakcentowanie niekorzystnego wpływu obecności leku we krwi na moc diagnostyczną wielu testów laboratoryjnych. Autor sygnalizuje tym samym, występujące u chorych leczonych rywaroksabanem, ryzyko błędnej interpretacji wyników badań laboratoryjnych, m.in.: aktywności niektórych czynników krzepnięcia, poziomu antytrombiny, białek C/S, antykoagulantu toczenia, a także błędnej oceny poziomu antykoagulacji monitorowanej współczynnikiem INR. Za najistotniejsze problemy związane z oceną działania rywaroksabanu Doktorant uznał brak konsensusu co do czasu pobrania próbki oraz ograniczoną użyteczność testów laboratoryjnych przy małej dostępności metody spektrometrii

mas sprzężonej z chromatografią cieczową (LC-MS/MS), uznanej za złoty standard. Przedstawione treści stanowią interesującą lekturę przedmiotu i oparte są na przeglądzie aktualnych artykułów zamieszczonych w uznanych czasopismach medycznych. Zawartość „Wstępu” dowodzi wiedzy Autora oraz umiejętności analizowania i prawidłowego cytowania piśmiennictwa. Podbudowa teoretyczna rozprawy nawiązuje do współczesnej wiedzy klinicznej i jest właściwym wprowadzeniem do celu zaplanowanego zadania badawczego.

Wyodrębnione szczegółowe cele badań korespondują zarówno z aktualną wiedzą, jak i potrzebami praktyki diagnostycznej. Zmierzają do oceny zmienności efektu antykoagulacyjnego rywaroksabanu w zależności od czasu jaki upływa między przyjęciem ostatniej dawki leku a pobraniem krwi do badań, analizy wpływu leku na wybrane testy krzepnięcia oraz identyfikacji czynników demograficznych i klinicznych warunkujących stężenie rywaroksabanu u chorych po ŻChZZ.

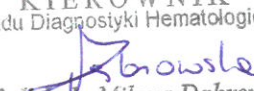
Badania realizowano w okresie 4-letnim, w reprezentatywnych grupach pacjentów, stosując rekomendowane procedury przed-analityczne i analityczne. Zastosowana w pracy chromogenna metoda oceny aktywności anty-FXa wyrażonej stężeniem leku, uznawana jest obecnie za test z wyboru i najlepszy sposób monitorowania antykoagulacyjnego działania rywaroksabanu. Pomiary wystandaryzowano za pomocą kalibratora zweryfikowanego metodą LC-MS/MS, a do kontroli jakości używano osocza swoistego dla rywaroksabanu. W aspekcie zaplanowanych celów pracy, dobór i wykorzystanie procedur badawczych są więc właściwe i nie budzą zastrzeżeń.

Rezultaty swoich badań Doktorant opublikował w 4 artykułach zamieszczonych w renomowanych czasopismach naukowych, m.in. w *Thrombosis Research* i *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. Wyniki te wskazują, że pobranie krwi w odstępie przynajmniej 24 godzin od ostatniej dawki rywaroksabanu zapobiega fałszywie dodatnim wynikom testów na obecność antykoagulantu toczniowego. U chorych leczonych rywaroksobanem i diagnozowanych w kierunku oporności na aktywowane białko C, Autor zaleca posługiwanie się testem DRVVT, który okazał się opornym na działanie leku w stężeniu <300 ng/ml i niezależnym od czasu podaży leku. Wyniki badań Doktoranta dowodzą także, że rywaroksaban podawany w dawce 20 mg/dzień zapobiega nawrotom zakrzepicy w przebiegu APS. Ponadto, mgr T. Góralczyk potwierdził, iż testy PT i APTT nie są przydatne do wykrywania lub wykluczania obecności rywaroksabanu w próbce laboratoryjnej, gdzie z kolei lek interferuje w wyniki oceny aktywności antytrombiny i FVIII. Podsumowanie efektów pracy badawczej w pełni odpowiada założonym celom.

Praca doktorska mgr T. Góralczyka stanowi nowatorski w Polsce wkład w wiedzę kliniczną i diagnostyczną. Doktorant potwierdza korzyści stosowania swoistych testów laboratoryjnych w monitorowaniu antykoagulacyjnego efektu DOAC. Formułuje też ważne wskazówki, przydatne do prawidłowej interpretacji wyników badań laboratoryjnych u chorych leczonych rywaroksabanem, którzy stanowią coraz liczniejszą populację pacjentów ambulatoryjnych i hospitalizowanych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr Tadeusza Góralczyka spełnia wszelkie kryteria i warunki stawiane rozprawom na stopień doktora. Przeprowadzone badania są oparte na mocnych przesłankach naukowych, są dobrze zaplanowane, poprawnie wykonane i realizują postawione cele badawcze. Wyniki tych badań, udokumentowane publikacjami w czasopismach o międzynarodowym zasięgu i wysokim standardzie naukowym są nowatorskie na gruncie krajowym i wnoszą ważny wkład do współczesnej wiedzy klinicznej oraz praktyki diagnostycznej. Doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością poruszanych problemów, wiedzą na temat nowoczesnego warsztatu badawczego, umiejętnością właściwego formułowania myśli naukowych, realizacji zaplanowanych celów oraz korzystania z literatury stanowiącej przedmiot pracy. Na tej podstawie zwracam się z wnioskiem do Pana Dziekana oraz Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum o dopuszczenie mgr Tadeusza Góralczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony.

Białystok, 08. 08. 2017 r.

KIEROWNIK
Zakładu Diagnostyki Hematologicznej

prof. dr hab. Milena Dąbrowska